

Облікова картка дисертації (ОКД)

Шифр спецради: Д 26.240.01

Відкрита

Вид дисертації: 05

Державний обліковий номер: 0521U101757

Дата реєстрації: 20-09-2021



1. Відомості про здобувача

ПІБ (укр.): Тихомиров Артем Олександрович

ПІБ (англ.): Tykhomyrov Artem O.

Докторантура: ні

Шифр спеціальності, за якою відбувся захист: 03.00.04

Дата захисту: 13-09-2021

На здобуття наукового ступеня: Доктор біологічних наук (д. б. н.)

Спеціальність за освітою: Біохімія

2. Відомості про установу, організацію, у вченій раді якої відбувся захист

Назва організації: Інститут біохімії ім. О.В.Паладіна НАНУ

Підпорядкованість:

Код ЄДРПОУ: 05417282

Адреса: вул. Леонтовича 9, м. Київ, 01601, Україна

Телефон: 0442345974

3. Відомості про організацію, де виконувалася (готувалася) дисертація

Назва організації: Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна Національної академії наук України

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417288

Адреса: вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01054, Україна

Телефон: 380442345974

Телефон: 380442796365

E-mail: secretar@biochem.kiev.ua

WWW: <http://www.biochemistry.org.ua>

4. Відомості про організацію, де працює здобувач

Назва організації: Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна Національної академії наук України

Підпорядкованість: Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ: 05417288

Адреса: вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01054, Україна

Телефон: 380442345974

Телефон: 380442796365

E-mail: secretar@biochem.kiev.ua

WWW: <http://www.biochemistry.org.ua>

5. Наукові керівники та консультанти

Наукові керівники

Гриненко Тетяна Вікторівна (д.б.н., с.н.с., 03.00.04, 03.00.04)

Наукові консультанти

Гриненко Тетяна Вікторівна (д.б.н., с.н.с., 03.00.04, 03.00.04)

6. Офіційні опоненти та рецензенти

Офіційні опоненти

Натрус Лариса Валентинівна (д. мед. н., професор, 14.03.03)

Ушакова Галина Олександрівна (д. б. н., професор, 03.00.04)

Кашуба Олена Віталіївна (д. б. н., професор, 14.01.07)

Рецензенти

Ушакова Галина Олександрівна (д. б. н., професор, 03.00.04)

Дробот Людмила Борисівна (д.б.н., професор, 03.00.11)

Матишевська Ольга Павлівна (д.б.н., професор, 03.00.04)

7. Підсумки дослідження та кількісні показники

Підсумки дослідження: 40 - Нове вирішення актуального наукового завдання

Кількість сторінок: 488

Кількість додатків: 2

Ілюстрації: 124

Таблиці: 12

Схеми: 0

Використані першоджерела: 695

Кількість публікацій: 55

Кількість патентів: 0

Впровадження результатів роботи: 0

Мова документа: Українська

Зв'язок з науковими темами: 0110U002701, 0113U00364, 0113U003203, 0112U002624, 0117U004344, 0118U000377, 0120U000016

8. Індекс УДК тематичних рубрик НТІ

Індекс УДК: 591.05, 577.112:57.083.3

Тематичні рубрики: 31.27.25

9. Тема та реферат дисертації

Тема (укр.)

Протеїни плазміноген/плазмінової системи як регулятори клітинних процесів та маркери патологічних станів різного генезу

Тема (англ.)

Proteins of plasminogen/plasmin system as regulators of cell processes and markers of various pathological conditions

Реферат (укр.)

Дисертацію присвячено розкриттю ролі протеїнів плазміноген/плазмінової системи в регулюванні функціональної активності тромбоцитів та ракових клітин й з'ясуванні значення фрагментів плазміногену (ангіостатинів) як діагностичних та прогностичних маркерів різних патологічних станів. Проведено комплексне дослідження механізмів регулювання Lys-плазміногеном агрегативної активності та ангіогенної функції тромбоцитів. Вперше показано, що антиагрегативні ефекти Lys-форми плазміногену реалізуються через порушення агоніст-індукованої реконструкції актинового цитоскелету тромбоцитів та пригнічення вивільнення альфа-гранул. Lys-плазміноген обмежує ангіогенну функцію тромбоцитів через інгібування вивільнення фактора росту ендотеліальних клітин (VEGF) та утворення на плазматичній мембрані ангіостатинів – потужних інгібіторів неоваскуляризації. Вперше встановлено залежність утворення ангіостатинів тромбоцитами de novo від функціонального стану клітин. Доведено роль актину, експонованого на поверхні активованих тромбоцитів, у зв'язуванні плазміногену та генеруванні ангіостатинів. Експериментально обґрунтовано наукове положення про залучення протеїнів плазміноген/плазмінової системи до регулювання тромбоутворення, ангіогенезу та репаративних процесів через модулювання функціонального стану тромбоцитів. Досліджено механізми регулювання плазміноген/плазміном процесів, асоційованих з малігнізацією пухлинних клітин. Вперше встановлено, що одним з механізмів набуття клітинами аденокарциноми легені A549 резистентності до плазмін-індукованого апоптозу/аноїкісу та підтримання міграційної активності є активація автофагії та індукція синтезу регуляторного ензиму TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator). Показано, що здатність клітин аденокарциноми грудної залози 4T1 продукувати ангіостатини та матриксні металопротеїнази обернено корелює з їхньою інвазійною активністю. Встановлено, що ангіостатини є негативними регуляторами запальних процесів та малігнізації гіперпластичних тканин міометрію та грудної залози за розвитку доброякісних новоутворень. Показано зниження рівня ангіостатинів у сітківці щурів з експериментальною гіперглікемією, що є можливим фактором розвитку діабетичної ретинопатії. Вперше доведено, що в утворенні ангіостатинів у нервовій тканині провідну роль відіграють астрогліальні клітини. Продемонстровано, що високі рівні ангіостатинів та активних матриксних металопротеїназ у тканинах трофічних та ішемічних виразок пригнічують репаративні процеси та є факторами хронізації ран. Отримані дані відкривають перспективи використання ангіостатинів як молекулярних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань та ефективності їхнього лікування.

Реферат (англ.)

The thesis is devoted to establishing a role of proteins of plasminogen/plasmin system in the regulation of activity of platelets and cancer cells and evaluating significance of plasminogen fragments (angiostatins) as markers of various diseases. A comprehensive study of the modulating effect of Lys-plasminogen on aggregative activity and angiogenic function of platelets was carried out. It was shown for the first time that the antiaggregative effects of the Lys form of plasminogen are mediated by the disturbance of agonist-induced reconstruction of the actin cytoskeleton of platelets and inhibition of the release of their alpha-granules. Lys-plasminogen restricts the angiogenic function of platelets by inhibiting the release of endothelial cell growth factor (VEGF) and the formation of angiostatins on the plasma membrane, which are powerful inhibitors of neovascularization. For the first time, the dependence of the de novo formation of angiostatins from the functional state of cells was established. The role of actin, which is exposed on the surface of activated platelets, in the binding of plasminogen and the generation of angiostatins has been uncovered. The scientific view on the involvement of plasminogen/plasmin system proteins in the regulation of thrombus formation, angiogenesis and reparative processes, which is carried out through modulation of the functional state of platelets, has been experimentally substantiated. The mechanisms of regulation of processes associated with malignancy of tumor cells by plasminogen/plasmin have been investigated. It was established for the first time that one of the mechanisms of acquisition of resistance to plasmin-induced apoptosis/anoikis and support of migration activity in A549 lung adenocarcinoma cells are activation of autophagy and induction of the synthesis of the regulatory enzyme TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator). It was shown that the ability of 4T1 breast adenocarcinoma cells to produce angiostatins and

matrix metalloproteinases negatively correlates with their invasive activity. It was found that angiostatins are the negative regulators of inflammatory processes and malignancy of hyperplastic tissues of the myometrium and mammary gland during the development of benign neoplasms. It has been shown that a decrease in the content of angiostatins in the retina of rats with experimental hyperglycemia may serve as a possible factor in the development of diabetic retinopathy. For the first time, the leading role of astroglial cells in the formation of angiostatins in the nervous tissue has been proven. It has been demonstrated that high levels of angiostatins and active matrix proteinases in the tissues of trophic and ischemic ulcers inhibit reparative processes and play a crucial role in wound chronicity. It has been established that the content of angiostatins in blood serum can be utilized as a marker of the development of cardiovascular diseases and an indicator of their pharmacotherapy efficacy.

Голова спеціалізованої вченої ради: Костерін Сергій Олексійович (д. б. н., професор, академік НАНУ, 03.00.04)

Головуючий на засіданні: Костерін Сергій Олексійович (д. б. н., професор, академік НАНУ, 03.00.04)

Підпис

М.П.

Відповідальний за подання документів: Карлова Н.П. (Тел.: 380442350070)

Підпис

**Керівник відділу реєстрації наукової діяльності
УкрІНТЕІ**



Юрченко Т.А.